

乳癌関連上肢リンパ浮腫は回避しうるか？－後方視的観察研究

乳腺外科 多久和晴子, 井崎 恵美, 竹内 恵

上肢リンパ浮腫は乳癌手術において、最も避けたい術後合併症の一つである。手術中に低温切開装置を用いることによって乳癌関連上肢リンパ浮腫(breast cancer related lymphedema; BCRL)が回避でき、患者に有益となるかを検証した。また BCRL 発症例に対し、リンパ浮腫を予防するための生活指導や理学療法による介入を行い、介入後の経過についても検討を行った。

当院で腋窩操作を含む乳癌手術を行った 450 例の診療録を後方視的に観察した。434 例が対象となったコホート 1 では電気切開装置を用いて手術を行った患者群を BCRL 発症群 22 例と非発症群 412 例を比較して発症リスクの検証を行い、コホート 2 では 16 例を対象として乳房再建を行った患者群のうち、電気切開装置 ForceTriverce™ を用いて手術を行った 10 病変と低温切開装置 PlasmaBlade™ を用いた 9 病変との比較検証を行った。

コホート 1 のうち、BCRL を発症した 22 例の患者で検証した術後の排液量と BCRL 発症には関連が示唆され($p=0.023$)、排液量の少ない患者ではそのほかの術後合併症の発症も少ない傾向があった(HR 2.28, 95% CI 1.04-5.02, $p=0.040$)。

低温切開装置は術後排液量を減少させる効果があると考えられ、BCRL を含む術後合併症を回避しようとする。さらに BCRL を発症した患者 22 例に対してリンパ浮腫指導や複合的理学療法を行った結果、生活の質の低下を防ぐためにこうした介入が有効であると考えられた。

keywords : axillary lymph node dissection (ALND), breast cancer related lymphedema (BCRL), energy devices

1. 背景

乳癌関連上肢リンパ浮腫(breast cancer related lymphedema; BCRL)は腋窩手術や放射線照射後の乳癌サバイバーの 6～77%に発症するとされ、生活の質を低下させるばかりでなく、不可逆的となりうる合併症の一つである^{1～3)}。これまでの報告では、BCRL は腋窩郭清(axillary lymph node dissection; ALND)や術後放射線照射を受けた患者、また体格指数(body mass index; BMI)が高い患者に発症との関連が示されている^{4～8)}。

軟部組織の変性に伴う間質液、細胞、分子、組織デブリなどのホメオスタシス変化と免疫応答によって、さまざまな生物学的メカニズムが引き起こされ、BCRL が持たられると考えられるため、手術操作の際の不要な軟部組織や

皮膚の挫滅は避けられるべきである^{9, 10)}。

漿液瘤の発生には局所ダメージに続いて引き起こされる免疫反応が関与していると考えられており、Harmonic Scalpel™, LigaSure™, PlasmaBlade™ といった低温切開装置が術後漿液瘤の発症を低下させることはこれまでに報告されている^{11～13)}。自験例でも PlasmaBlade™ を用いた手術と従来の電気切開装置を用いた手術とを比較した場合に、排液量が減少し、術後合併症の発症が少なくなる傾向があることを示した¹⁴⁾。さらに本研究では BCRL 発症後の患者に対しても理学療法後に改善が期待できる患者を見出したいと考えた。われわれのグループでは理学療法による早期介入は BCRL を回避できる可能性があることをすでに示したが¹⁵⁾、全手術症例に術後の蜂窩織炎などの感染予防や日焼け対策、体重増加予防といった一般的なケ

アの啓蒙を行い、BCRL 発症例には適切なリンパ浮腫指導を提供した上で複合的理学療法によって改善の見込みのある因子の検討を行うこととした。

2. 方 法

2010年～2019年に当院で乳癌と診断され、腋窩手術を含む乳癌手術を受けた450例の診療録を後方視的に観察し、用いた手術機器や患者背景とBCRL発症の関わり、BCRL発症例に対しては、上肢計測・バンテージ作成やスキンケアなどのリンパ浮腫ケア介入を行った後の経過についての検討を行った。

まずBCRL発症リスクを検証するために、電気切開装置を用いて手術を行った患者群を比較したコホート1では434例の患者が対象となり、BCRL発症群22例と非発症群412例を比較した。原発病変が非浸潤性乳管癌であるなどの理由で、腋窩手術を受けていない患者はBCRLのリスクが低いと考えられたため、除外した。

乳房再建を行った患者群を比較検討したコホート2には16症例の患者を含み、うち3例が同時性両側乳癌症例であったため、電気切開装置ForceTriverce™を用いて手術を行った10病変と低温切開装置PlasmaBlade™を用いた9病変との比較を行った。

手術時の電気切開装置の出力条件はForceTriverce™は切開モード、凝固モードとも23W、PlasmaBlade™は35Wで統一した。

乳房切除術ないし腋窩郭清術を受けた患者は少なくとも3日以上持続的に創部の貯留液は皮下ドレンを介して排液され、退院後にも機会穿刺で排液された排液量を合計して記録した。排液量は初回手術時のみを算出し、局所再発後に行った手術の排液量は今回は省くこととした。BCRLを含む術後合併症との関連を示すため、臨床病理学的患者背景を比較することとした。また低温切開装置がBCRLを防ぎうるかどうかを検証するため、特に皮弁作成操作が広範に及び、術後合併症を発生するリスクの高い乳房

再建症例においても比較を行うこととした。

BCRLと診断された患者は、全例理学療法やリンパ浮腫予防教育などの介入を受けた。BCRL発症例22例(4.2%)のうち、上肢計測・バンテージ作成やスキンケアなどのリンパ浮腫ケア介入データの記録が正確に評価できていた17例の経過について、介入後に診断時よりも健側と患側の上肢径差が改善した群(<20%)と増悪群(20%<)、それ以外の3群に分類した。

3. 結 果

コホート1に含まれた434例の乳癌患者背景をBCRL発症例22例と非発症例412例に分けて表1に示す。追跡期間中央値は54カ月(10～131カ月)であり、126例(24.2%)がALND例であったのに対し395例(75.8%)がセンチネルリンパ節生検を受けた。これまでの報告と同様、診断時の高進行病期($p<0.001$)、アンシラサイクリン系・タキサン系化学療法による既治療($p<0.001$)、ALND例($p<0.001$)でBCRL発症が多くみられた。加えて、BCRL発症例では術後排液量が有意に多い傾向があり($p=0.023$)、単変量解析、多変量解析でも術後排液量と術後合併症の発現頻度に統計学的有意差が認められた¹⁴⁾。

コホート2では、特に広範囲の皮下操作を行うことによって術後合併症の生じやすい、皮膚温存皮下乳腺切除術や乳輪乳頭温存皮下乳腺切除術後に乳房再建を行った例を、手術で用いた切開装置で比較した(表2)。電気切開装置ForceTriverce™を用いて手術を行った10病変と低温切開装置PlasmaBlade™を用いた9病変を比較し、症例数が少ないために、有意性を証明するに至らないが、やはりPlasmaBlade™を用いて手術を行った例では術後排液量が有意に少なく($P=0.032$)、現時点でBCRL発症例は出現していない。

一方、BCRL発症例については、図1に発症時とリンパ浮腫ケア介入後の上腕径差を示している。術前、発症時、リンパ浮腫指導の介入後など、複数のポイントで計測を行い、最も径

差が生じたタイミングを介入前後で比較した。患者を改善群(発症時より20%以上の径差改善がみられた群), 増悪群(20%以上増悪), 不変群(それ以外)の3群に分類し, 臨床病理学的背景を表3にまとめた。増悪群4例と改善/不変群13例の間に統計学的に有意な特徴はみられなかった。

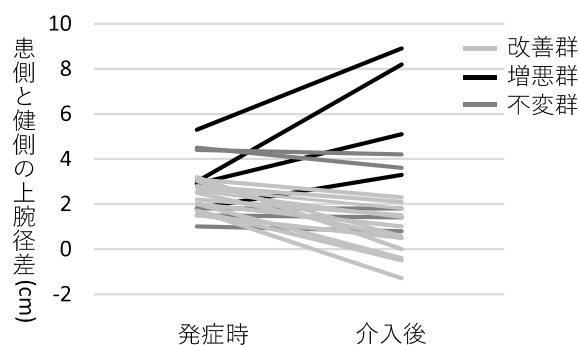


図1. BCRL 発症例の発症時とリンパ浮腫ケア介入後の上腕径差
略語: BCRL, breast cancer related lymphedema

表1. コホート1におけるBCRL発症例と未発症例の臨床病理学的患者背景

	BCRL (n=22)	Non-BCRL (n=412)	p
診断時病期 No. (%)			<0.001
Stage I	0 (0.0)	217 (52.7)	
Stage II	10 (45.5)	153 (37.1)	
Stage III	11 (50.0)	38 (9.2)	
不明, non-stage IV	1 (4.5)	4 (1.0)	
サブタイプ No. (%)			0.187
ER+/HER2-	20 (91.0)	304 (73.8)	
ER+/HER2+	0 (0.0)	68 (16.5)	
ER-/HER2+	1 (4.5)	12 (2.9)	
ER-/HER2-	1 (4.5)	28 (6.8)	
組織型 No. (%)			0.890
浸潤性乳管癌 (別型の混在)	20 (91.0)	378 (91.7)	
その他	2 (9.0)	34 (8.3)	
化学療法歴 No. (%)			
アンスラサイクリン系	13 (59.1)	112 (22.4)	<0.001
タキサン系(±抗HER療法)	16 (72.7)	124 (24.8)	<0.001
その他レジメン(経口5-FU, 抗HER療法等)	2 (9.1)	38 (7.6)	0.994
化学療法なし	2 (9.1)	239 (47.9)	<0.001
BMI (range)	23.8 (18.0–31.8)	22.6 (14.1–38.0)	0.292
ALND, No. (%)	22 (100.0)	104 (25.2)	<0.001
RT, No. (%)	11 (50.0)	306 (74.2)	0.287
術後排液量 (ml) (液量範囲)	987.5 (0–2970)	436.5 (0–5063)	0.023
電気切開装置, No. (%)			0.569
Force TriVerge™	22 (100.0)	406 (98.5)	
Plasma Blade™	0 (0.0)	6 (1.5)	

略語: BCRL, breast cancer related lymphedema; DCIS, ductal carcinoma in situ; ER, estrogen receptor. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; 5-FU, 5-fluorouracil; anti-HER2m anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy (such as trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine); BMI, body mass index; ALND, axillary lymph node dissection; RT, radiation therapy.

表 2. コホート 2 における乳房再建例の臨床病医学的的患者背景

	Force TriVerve™ (n=10)	PlasmaBlade™ (n=9)	p
診断時病期 No. (%)			0.301
Stage 0	2 (20.0)	3 (33.3)	
Stage I	5 (50.0)	3 (33.3)	
Stage II	1 (10.0)	3 (33.3)	
Stage III	2 (20.0)	0 (0.0)	
サブタイプ No. (%), DCIS 除く			0.697
ER+/HER2-	8 (100.0)	5 (83.3)	
ER+/HER2+	0 (0.0)	1 (16.7)	
ER-/HER2+	0 (0.0)	0 (0.0)	
ER-/HER2-	0 (0.0)	0 (0.0)	
組織型 No. (%)			0.515
浸潤性乳管癌	7 (70.0)	5 (55.6)	
その他	3 (30.0)	4 (44.4)	
化学療法歴 No. (%)			
アンストラサイクリン系	2 (20.0)	1 (11.1)	0.596
タキサン系(±抗 HER 療法)	2 (20.0)	1 (11.1)	0.596
その他レジメン(経口 5-FU, 抗 HER 療法等)	1 (10.0)	0 (0.0)	0.330
No chemotherapy	8 (80.0)	8 (88.9)	0.596
BMI (range)	22.5 (18.9-27.3)	20.4 (18.6-21.4)	0.042
ALND, No. (%)	2 (20.0)	1 (11.1)	0.596
RT, No. (%)	1 (10.0)	1 (11.1)	0.937
術後排液量(ml) (数量範囲)			0.032
SLNB	712.6 (63.5-1415)	369.9 (92-990)	
ALND	662.6 (63.5-1415)	266.5 (92-795)	
ALND	887.5 (445-1330)	990 (-)	
術後合併症			
BCRL	1 (10.0)	0 (0.0)	0.330
創部感染	2 (20.0)	1 (11.1)	0.596

略語 ; DCIS, ductal carcinoma in situ; ER, estrogen receptor. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; 5-FU, 5-fluorouracil; anti-HER2, anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy (such as trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine); BMI, body mass index; ALND, axillary lymph node dissection; RT, radiation therapy; SLNB, sentinel lymph node biopsy; BCRL, breast cancer related lymphedema.

表 3. BCRL 発症例の臨床病医学的的患者背景

	増悪群 (n=4)	改善/不変群 (n=13)	p
診断時病期 No. (%)			0.207
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	
Stage II	0 (0.0)	8 (61.5)	
Stage III	4 (100.0)	4 (30.8)	
Unknown, non-stage IV	0 (0.0)	1 (7.7)	
サブタイプ No. (%)			0.454
ER+/HER2-	3 (75.0)	12 (92.3)	
ER+/HER2+	0 (0.0)	0 (0.0)	
ER-/HER2+	1 (15.0)	0 (0.0)	
ER-/HER2-	0 (0.0)	0 (0.0)	
Unknown	0 (0.0)	1 (7.7)	
組織型 No. (%)			0.290
浸潤性乳管癌	4 (100.0)	10 (76.9)	
浸潤性小葉癌	0 (0.0)	3 (23.1)	
化学療法歴 No. (%)			
アンストラサイクリン系	3 (75.0)	9 (69.2)	0.825
タキサン系(±抗 HER 療法)	3 (75.0)	11 (84.6)	0.659
その他レジメン(経口 5-FU, 抗 HER 療法等)	1 (15.0)	1 (7.7)	0.226
化学療法なし	0 (0.0)	1 (7.7)	0.620
BMI (range)	23.8 (19.1-30.7)	23.7 (18.0-33.5)	0.207
ALND, No. (%)	4 (100.0)	11 (84.6)	0.310
RT, No. (%)	1 (15.0)	6 (46.2)	0.452
発症時期 No. (%)			0.772
術後 6 か月以内	2 (50.0)	6 (46.2)	
術後 6-12 か月	1 (14.3)	1 (7.6)	
術後 12 か月以降	1 (15.0)	6 (46.2)	
診断時より出現	0 (0.0)	0 (0.0)	
発症背景 No. (%)			0.571
補助療法中	2 (50.0)	6 (46.2)	
腋窩リンパ節転移関連性	1 (15.0)	1 (7.6)	
その他(体重増加、蜂窩織炎)	1 (15.0)	6 (46.2)	
BCRL 発症時の患側と健側の上腕径差 (cm) (径範囲)	3.1 (1.8-4.8)	2.4 (1.5-3.2)	0.478

略語 ; BCRL, breast cancer related lymphedema; DCIS, ductal carcinoma in situ; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; 5-FU, 5-fluorouracil; anti-HER2, anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy (such as trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine); BMI, body mass index; ALND, axillary lymph node dissection; RT, radiation therapy; LN, lymph node.

4. 考 察

全身のリンパ機構は、心血管系を補う複雑な脈管系によって構成されており、脂肪組織の蓄積によってリンパ浮腫のリスクが増大するなど、リンパ系ホメオスタシスにおいて軟部組織の構成は非常に重要と考えられている^{10, 11)}。BCRL 晩期には皮下組織の線維化や脂肪織の容量増大が組織リモデリングの結果起こる変化の二大要素として認められる。BCRL はリンパ管の物理学的な遮断や閉塞によって容易に生じうる。加えて、軟部組織での術後感染や熱損傷によってリンパ管が不要な損傷を受けることが BCRL 発症に悪影響を及ぼすと考察した。既出の報告にもある通り^{12, 13, 16)}、われわれの検討でも術後排液量が BCRL 発症に寄与していると考えられた。

交絡として、術者による手術操作の違いや、患者 BMI、基礎疾患などが術後排液量に関与すると考えられ、患者背景を極力平坦化するためコホート 2 で乳房再建例に限って比較を行ったが、患者数が非常に少ないため、低温切開装置の有用性を示すには、さらなる検討が必要である。

2022 年度診療報酬改定により、2022 年 4 月より腋窩郭清を伴う乳房切除術において超音波凝固切開装置等加算が追加となった。この事実も、超音波切開装置で手術を行った群が従来の熱メス群と比較して出血量、術後排液量、手術時間とも有意に少ないあるいは短く、患者負担を軽減したとの検討^{17, 18)}に基づいており、われわれが予想した、術中操作の熱損傷が術後合併症発症に大きく寄与するという仮定を裏付けるものと考えている。

興味深いことに、BCRL 発症例の臨床病理学的背景には、改善 / 不変群と増悪群との間に有意なリスク因子はなく、リンパ浮腫ケアはどの状況の患者においても有効である可能性が考えられた。複合的理学療法は特別な機器を用いなくても供給が可能であり、持続的な実践と患者モチベーションを要するため、引き続いてリンパ浮腫指導を行っていきたいと考えている。

5. 結 語

低温切開装置は軟部組織の不要な熱損傷を避け、BCRL を含む術後合併症を回避するのに役立つ。また、複合的理学療法は BCRL 発症例に対して患者の生活の質の低下を防ぐ有効な方法であり、チームでのマネジメントが求められると考えられる。

文 献

- 1) McNeely ML, Binkley JM, Pusic AL, et al.: A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: postoperative and postreconstructive issues. *Cancer* **118**(8 Suppl): 2226-2236, 2012.
- 2) Rockson SG, Rivera KK: Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci* **1131**: 147-154, 2008.
- 3) Boneti C, Korourian S, Bland Ket, et al.: Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* **206**(5): 1038-42, 2008.
- 4) Hayes S, Cornish B, Newman B: Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* **89**(3): 221-6, 2005.
- 5) Penn IW, Chang YC, Chuang E, et al.: Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study. *Support Care Cancer* **27**(3): 991-1000, 2019.
- 6) Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, et al.: AAdjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg* **102**(9): 1071-1078, 2015.
- 7) Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, et al.: Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast

- cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat* **151**(2): 393-403, 2015.
- 8) Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, et al.: Breast Cancer-Related Lymphedema Risk is Related to Multidisciplinary Treatment and Not Surgery Alone: Results from a Large Cohort Study. *Ann Surg Oncol* **24**(10): 2972-2980, 2017.
- 9) Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al.: Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla-Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* **43**(4): 672-679, 2017.
- 10) Invernizzi M, Lopez G, Michelotti A, et al.: Integrating Biological Advances Into the Clinical Management of Breast Cancer Related Lymphedema. *Front Oncol* **10**: 422, 2020.
- 11) He L, Qu H, Wu Q, et al.: Lymphedema in survivors of breast cancer. *Oncol Lett* **19**(3): 2085-2096, 2020.
- 12) Gambardella C, Clarizia G, Patrone R, et al.: Advanced hemostasis in axillary lymph node dissection for locally advanced breast cancer: new technology devices compared in the prevention of seroma formation. *BMC Surg* **18**(Suppl 1): 125, 2019.
- 13) Selvendran S, Cheluvappa R, Tr Ng VK, et al.: Efficacy of harmonic focus scalpel in seroma prevention after axillary clearance. *Int J Surg* **30**: 116-120, 2016.
- 14) Takuwa H, Izaki E, Yamashiro H, et al.: Can the dissection device with low thermal injury prevent breast cancer-related arm lymphedema? A retrospective cohort study. *Asian J Surg* **44**(9): 1220-1221, 2021.
- 15) 後藤友美, 水谷恵衣, 竹内 恵 他: 乳がん術後リハビリテーションにおける肩関節運動の開始時期と可動域の関連 乳がん手術前後のリハビリテーションの目的と内容を踏まえプロトコルを作成. *三菱京都病院医学総合雑誌* **25**: 4-8, 2018.
- 16) Ruidiaz ME, Messmer D, Atmodjo DY, et al.: Comparative healing of human cutaneous surgical incisions created by the PEAK PlasmaBlade, conventional electro-surgery, and a standard scalpel. *Plast Reconstr Surg* **128**(1): 104-111, 2011.
- 17) Cheng H, Clymer JW, Ferko NC, et al.: A systematic review and meta-analysis of Harmonic technology compared with conventional techniques in mastectomy and breast-conserving surgery with lymphadenectomy for breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* **8**: 125-140, 2016.
- 18) Huang J, Yu Y, Wei C, et al.: Harmonic Scalpel versus Electrocautery Dissection in Modified Radical Mastectomy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* **10**(11): e0142271, 2015.